

NOVEL N6,2'-O-DISUBSTITUTED-ADENOSINE-3',5'-CYCLIC PHOSPHATE AND PRODUCTION THEREOF

Publication number: JP2233692 (A)

Publication date: 1990-09-17

Inventor(s): IMAI JUNKO; KATAOKA SHIGEHRO; YAMATSUGU NOBUYUKI; KATO MOTOHIKO +

Applicant(s): KIKKOMAN CORP +

Classification:

- international: A61K31/70; A61K31/7042; A61K31/7052; A61K31/7076; A61P29/00; A61P7/02; A61P9/12; C07H19/213; A61K31/70; A61K31/7042; A61P29/00; A61P7/00; A61P9/00; C07H19/00; (IPC1-7): A61K31/70; C07H19/213

- European:

Application number: JP19890052842 19890307

Priority number(s): JP19890052842 19890307

Also published as:

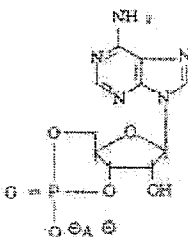
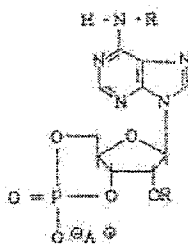
JP7116213 (B)

JP2083108 (C)

Abstract of JP 2233692 (A)

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R is alkyl or aralkyl; A is H<+>, alkali metallic ion or (organic) ammonium ion]. **EXAMPLE:** N<6>,2'-O-Dipropyl adenosine-3',5'-cyclic phosphate. **USE:** An anti-inflammatory drug, inhibitor of blood plate aggregation and antihypertensive agent.

PREPARATION: An adenosine-3',5'-cyclic phosphate shown by formula II or a salt thereof is reacted with an organic halide shown by formula RX (X is halogen) in the presence of a base (e.g. sodium hydroxide). The molar amount of the organic halide used based on the compound shown by formula II is preferably 5-20mols. The molar amount of the base used based on the compound shown by formula II is preferably 5-20mols. The reaction is preferably carried out at 2-70 deg.C for 3 hours-2 days.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平2-233692

⑤ Int. Cl.⁵C 07 H 19/213
// A 61 K 31/70

識別記号

A B E
A B U
A C B

庁内整理番号

7822-4C
7431-4C
7431-4C
7431-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)9月17日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 新規なN⁶, 2'-O-ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸及びその製法

⑰ 特 願 平1-52842

⑱ 出 願 平1(1989)3月7日

⑲ 発 明 者 今 井 純 子 千葉県野田市宮崎101番地の1
 ⑲ 発 明 者 片 岡 茂 博 千葉県野田市宮崎101番地の1
 ⑲ 発 明 者 山 次 信 幸 千葉県野田市中根140
 ⑲ 発 明 者 加 藤 元 彦 千葉県野田市鶴奉26-3
 ⑲ 出 願 人 キッコーマン株式会社 千葉県野田市野田339番地

明 細 書

ノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩。

(2) 一般式

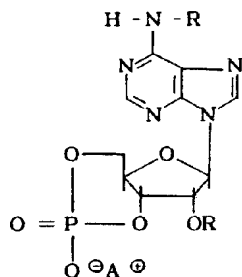
1. 発明の名称

新規なN⁶, 2'-O-ジ置換-アデノシン-

3', 5'-環状リン酸及びその製法

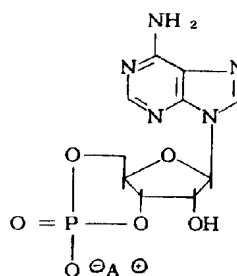
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(1)

(式中 R はアルキル基又はアラアルキル基を示し、A は水素イオン、アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン又は有機アンモニウムイオンを示す)で表わされるN⁶, 2'-O-ジ置換-アデ



(II)

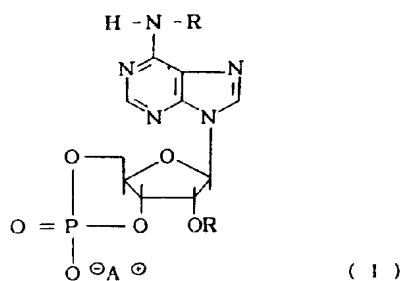
(式中 A は水素イオン、アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン又は有機アンモニウムイオンを示す)で表わされるアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩を、塩基存在下、一般式

RX

(III)

(式中 R はアルキル基又はアラアルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す)で表わされる有

機ハロゲン化物と反応させることを特徴とする一般式



(式中 R 及び A は前記の意味を有する) で表わされる N⁶, 2'-O-ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩の製法。

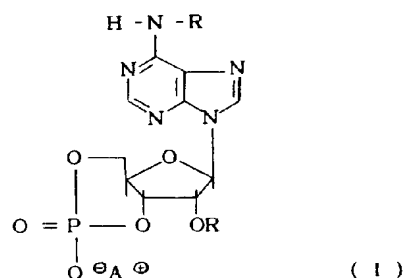
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規な N⁶, 2'-O-ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸 (以下 N⁶, 2'-O-ジ置換-CAMP と略称する) 又はその塩、及びその新規な製法に関する。

(問題点を解決するための手段)

本発明者は、一般式



(式中 R はアルキル基又はアラアルキル基を示し、A は水素イオン、アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン又は有機アンモニウムイオンを示す) で表わされる N⁶, 2'-O-ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩であり、又本発明は

アデノシン-3', 5'-環状リン酸 (以下 CAMP と略称する) 及びその誘導体は、種々の生理活性を有し、生化学的試薬や医薬としての種々の用途が期待されている。本化合物は新規化合物であり、抗炎症作用、血小板凝集阻害作用、血圧降下作用等の優れた薬理作用が期待される。

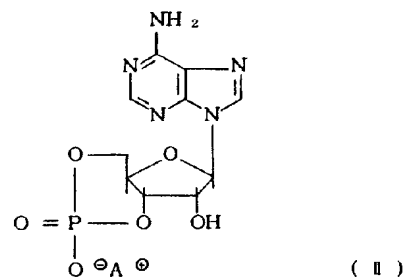
(従来技術)

N⁶, 2'-O-ジ置換-CAMP 並びにこれを得る方法は知られていない。

(発明が解決しようとする問題点)

N⁶, 2'-O-ジ置換-CAMP を得る方法については未だ報告されておらず、本発明者らはこれらを得る方法について鋭意検討を重ねた結果、CAMP 又はその塩を水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸水素塩等あるいはナトリウムメトキシド等のアルコキサイド等の塩基存在下、有機ハロゲン化物と反応させることにより、N⁶, 2'-O-ジ置換-CAMP、又はその塩を効率良く製造し得ることを見出した。

一般式

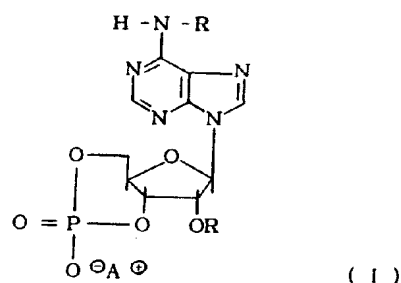


(式中 A は水素イオン、アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン又は有機アンモニウムイオンを示す) で表わされるアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩を、塩基存在下、一般式



(式中 R はアルキル基又はアラアルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す) で表わされる有機ハロゲン化物と反応させることを特徴とする一

般式



(式中 R 及び A は前記の意味を有する) で表わされる N⁶, 2'-O-ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩の製法である。

以下、本発明を詳述する。

本発明の出発物質として用いられる CAMP 又はその塩は、例えば次のようにして製造できる。アデニン、キシロースもしくはリボース及び無機リン酸塩を含む培地を用いて、ミクロバクテリウム属に属し、アデニン、キシロースもしくはリボースと無機リン酸塩とから CAMP を生産する

チルベンジル基、ハイドロキシベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。

本発明を実施するに際しては、式(II)の化合物を水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸水素塩等あるいはナトリウムメトキシド等のアルコキサイド等の塩基存在下、また、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸水素塩を用いる場合、好ましくは18-クラウン-6、15-クラウン-5等の対応するクラウンエーテル存在下、式(III)の有機ハロゲン化物と反応させて、式(I)の化合物を得る。

この反応は溶剤中で行ない、溶剤としては水、アルコール類例えばメタノール、エタノール等、エーテル類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等、アミド類例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等、有機カルボン酸のエステル、例えば酢酸エチル等、又はジメチルスルホキサイド等、単独で又は2種以上の混合物とし

能力を有する菌を培養し、培養物より CAMP を採取する(特許第 651781 号明細書参照)。更に遊離の CAMP にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等あるいは有機アミン好ましくはトリアルキルアミンを作用させると、CAMP のリン酸部におけるアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、有機アンモニウム塩、例えばトリエチルアンモニウム塩等を得ることができる。

一般式(III)で表わされる有機ハロゲン化物における R としては、炭素数 1 ~ 16、特に 2 ~ 14 のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基等の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、アラアルキル基、例えばベンジル基、ニトロベンジル基、クロロベンジル基、メ

て適宜用いられる。

式(II)の化合物に対する式(III)の有機ハロゲン化物の使用量は、通常 2 ~ 30 倍モル、好ましくは 5 ~ 20 倍モル程度である。また、式(II)の化合物に対する塩基の使用量は、通常 2 ~ 30 倍モル、好ましくは 5 ~ 20 倍モル程度である。この反応は一般に 10 ~ 150 °C、好ましくは 20 ~ 70 °C の温度において、静置もしくは攪拌下に 1 時間以上、好ましくは 3 時間 ~ 2 日間行なわれる。

式(I)の目的化合物を単離、精製するには、例えばシリカゲル、アルミナ、イオン交換樹脂、活性炭等を用いるカラムクロマトグラフィ、再結晶法、pH 調製による析出法、食塩を用いる塩析法、有機溶媒を用いる抽出法等の精製法を単独で又は適宜組み合わせて行なうことができる。式(I)の化合物の遊離酸に、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等あるいはアンモニウム又は有機アミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン等の三

級アミンを作用させることにより、式(1)の化合物の環状リン酸部における対応する塩に導くことができる。

本発明により得られる式(1)の $N^6, 2'-O$ -ジ置換-CAMP及びその塩の例としては、次のものが挙げられ、 $N^6, 2'-O$ -ジメチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジエチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジプロピル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジイソプロピル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジブチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジイソブチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジペンチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジイソペンチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジネオペンチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジヘキシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジイソヘキシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジヘプチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジオクタチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジノニル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジデシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジウンデル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジドデシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジトリデシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジテト

ラデシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジペンタデシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジヘキサデシル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジベンジル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジニトロベンジル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジクロロベンジル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジメチルベンジル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジハイドロキシベンジル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジ-2-フェニルエチル-CAMP、 $N^6, 2'-O$ -ジ-3-フェニルプロピル-CAMP等、及びこれらのアルカリ金属塩、アンモニウム塩及び有機アンモニウム塩等である。

また本発明によれば、新規化合物である $N^6, 2'-O$ -ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸及びその塩を効率良く製造することができる。

[発明の効果]

本発明の新規な $N^6, 2'-O$ -ジ置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸及びその塩は、例えば抗炎症作用、血小板凝集阻害作用、血圧降下作用等の優れた薬理作用が期待されるものであり、また本発明は該化合物を極めて効率良く提供するこ

とができるものであって、本発明は産業上極めて有意義なものである。

以下、実施例により本発明を具体的に示す。

[実施例]

実施例1

$N^6, 2'-O$ -ジプロピル-CAMPの製造

CAMPのトリブチルアミン塩 3.084 gをジメチルスルホキシド 50 mlに溶解し、これにナトリウムメトキシド 2.56 mlを添加し、30分後にn-プロピルブロマイド 1.09 mlを加えて、室温で1日間攪拌する。この間ナトリウムメトキシドとn-プロピルブロマイドを上記の方法と同様に5回添加する。次いで、反応液を水浴中 50℃で1日間攪拌し、その間ナトリウムメトキシドとn-プロピルブロマイドを上記の方法と同様に5回添加する。反応液を2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えてpH 2に調整し、これを活性炭カラム(2.1×34 cm)に吸着させ、水洗後、エタノール/水/28

%水酸化アンモニウム(容量比; 10:10:1)を用いて溶出する区分を採取し、これを減圧乾固する。得られたカaramel状物質を少量のメタノールに溶解し、2N-塩酸を加えてpH 3に調整し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ(展開溶媒; メタノール/クロロホルム、容量比; 3:7)により分離精製し、目的化合物のUV吸収帯(Rf値 0.4付近)をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固すると、 $N^6, 2'-O$ -ジプロピル-CAMPを427 mg(収率 17.2%)得た。

UV : $\lambda_{max}^{0.1N NaOH}$ (ϵ) 266 (17200) nm

mp : 159 ~ 161℃

Rf値: 0.47 (展開溶媒; メタノール/クロロホルム、容量比; 4:6 以下同じ)

実施例2

$N^6, 2'-O$ -ジブチル-CAMPの製造

CAMPのトリブチルアミン塩 3.084 gをジメチルスルホキシド 50 mlに溶解し、これにナト

リウムメトキサイド 2.56 ml を添加し、30 分後に n-ブチルブロマイド 1.29 ml を加えて、室温で 1 日間攪拌する。この間ナトリウムメトキサイドと n-ブチルブロマイドを上記の方法と同様に 5 回添加する。次いで、反応液を水浴中 50 °C で 6 時間攪拌し、その間ナトリウムメトキサイドと n-ブチルブロマイドを上記の方法と同様に 3 回添加する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、これを活性炭カラム (2.1 × 31 cm) に吸着させ、水洗後、エタノール/水/28%水酸化アンモニウム (容量比; 10:10:1) を用いて溶出する区分を採取し、これを減圧乾固する。得られたカラメル状物質を少量のメタノールに溶解し、2N-塩酸を加えて pH 3 に調整し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ (展開溶媒; メタノール/クロロホルム、容量比; 3:7) により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯 (Rf 値 0.4 付近) をかき取り、メタノール

酸化アンモニウム (容量比; 10:10:1) を用いて溶出する区分及びエタノール/水/28%水酸化アンモニウム (容量比; 10:5:1) を用いて溶出する区分を採取し、これを減圧乾固する。得られたカラメル状物質を少量のメタノールに溶解し、2N-塩酸を加えて pH 3 に調整し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ (展開溶媒; メタノール/クロロホルム、容量比; 3:7) により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯 (Rf 値 0.45 付近) をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固すると、N⁶, 2'-O-ジベンチル-CAMP を 890 mg (収率 31.6 %) 得た。

UV : $\lambda_{max}^{N^6, 2'-O}$ (ε) 267 (15900) nm

mp : 152 ~ 153 °C

Rf 値 : 0.58

実施例 4

N⁶, 2'-O-ジヘプチル-CAMP の製造

CAMP のトリブチルアミン塩 3.084 g をジメ

で抽出し減圧乾固すると、N⁶, 2'-O-ジブチル-CAMP を 534 mg (収率 20.2 %) 得た。

UV : $\lambda_{max}^{N^6, 2'-O}$ (ε) 267 (16400) nm

mp : 156 ~ 158 °C

Rf 値 : 0.53

実施例 3

N⁶, 2'-O-ジペンチル-CAMP の製造

CAMP のトリブチルアミン塩 3.084 g をジメチルスルホキサイド 100 ml に溶解し、これにナトリウムメトキサイド 2.56 ml を添加し、30 分後に n-アミルブロマイド 1.48 ml を加えて、室温で 21 時間攪拌する。この間ナトリウムメトキサイドと n-アミルブロマイドを上記の方法と同様に 5 回添加する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、これを活性炭カラム (2.1 × 34 cm) に吸着させ、水洗後、エタノール/水/28%水

チルスルホキサイド 100 ml に溶解し、これにナトリウムメトキサイド 2.56 ml を添加し、30 分後に n-ヘプチルブロマイド 1.88 ml を加えて、室温で 20 時間攪拌する。この間ナトリウムメトキサイドと n-ヘプチルブロマイドを上記の方法と同様に 3 回添加する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、これを活性炭カラム (2.1 × 32 cm) に吸着させ、水洗後、エタノール/水/28%水酸化アンモニウム (容量比; 10:10:1) を用いて溶出する区分、及びエタノール/水/28%水酸化アンモニウム (容量比; 10:5:1) を用いて溶出する区分を採取し、これを減圧乾固する。得られたカラメル状物質を少量のメタノールに溶解し、2N-塩酸を加えて pH 3 に調整し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ (展開溶媒; メタノール/クロロホルム、容量比; 25:75) により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯 (Rf 値 0.43 付近) をかき取り、メタ

ノールで抽出し減圧乾固すると、N⁶, 2'-O-ジヘプチル-CAMP を 985 mg (収率 31.3 %) 得た。

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ε) 267 (15200) nm

mp : 118 ~ 121 °C

Rf 値 : 0.64

実施例 5

N⁶, 2'-O-ジベンジル-CAMP の製造

水酸化カリウム 5.28 g を溶解した水 30 ml に CAMP 3.29 g を溶解し、これに 18-クラウン-6 を 7.93 g 溶解したジオキサン 150 ml を添加する。次いで、ベンジルブロマイド 7.14 ml を添加し、水浴中 50 °C で 3 時間攪拌する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、これを活性炭カラム (2.6 × 28 cm) に吸着させ、水洗後、エタノール/水/28 % 水酸化アンモニウム (容量

比 : 10 : 10 : 1) を用いて溶出する区分を採取し、これを減圧乾固する。得られたカラメル状物質を少量のメタノールに溶解し、2N-塩酸を加えて pH 3 に調整し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ (展開溶媒 : メタノール/クロロホルム、容量比 : 4 : 6) により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯 (Rf 値 0.5 付近) をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固すると、N⁶, 2'-O-ジベンジル-CAMP を 2107 mg (収率 41.4 %) 得た。

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ε) 267 (18400) nm

mp : 153 ~ 156 °C

Rf 値 : 0.56

特許出願人 キッコーマン株式会社